

REVISIÓN DE TEMA

Factores de virulencia del patógeno intestinal *Entamoeba histolytica*

Virulence factors of the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*

Juanita Trejos-Suárez¹, Jhon Carlos Castaño-Osorio²

Resumen

Entamoeba histolytica es un protozoo entérico causante de la amebiasis intestinal y extra-intestinal. Se calcula que 10% de la población mundial está infectada por el complejo *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*. Según la OMS, hay 500 millones de nuevas infecciones por año y, aproximadamente, 70.000 a 100.000 muertes a causas de ellas.

Este parásito cumple un proceso de invasión muy elaborado, en el cual se secretan y expresan proteínas que le permiten adherirse al epitelio, degradar la matriz extracelular y producir citólisis de las células epiteliales para penetrar dentro de la mucosa. El entendimiento de estos factores de virulencia ha generado múltiples estudios en diferentes áreas de las ciencias biomédicas, desde métodos diagnósticos cada vez más sensibles y específicos hasta candidatos para vacunas, lo que abre nuevas expectativas terapéuticas a raíz de estos estudios.

Palabras clave: amebiasis, *Entamoeba histolytica*, factores de virulencia, protozoarios

Abstract

The enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is a human pathogen that causes widespread morbidity and mortality. It is estimated that 10% of the world's population is infected with the complex *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*. According to the WHO there are 500 million new infections per year and it is the cause of approximately 70,000 - 100,000 deaths.

This parasite has a very elaborate process of invasion, where there are expressed and secreted proteins that allow the parasite to adhere to the epithelium, to degrade extracellular matrix and to penetrate epithelial cells within the mucosa. Numerous studies have been carried out to understand how virulence factors

1 Grupo de Inmunología Molecular – GYMOL- Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío.
E-mail: jtrejos@uniquindio.edu.co

2 Docente Facultad de Ciencias de la Salud. Director Grupo de Inmunología Molecular – GMOL.
E-mail: yiyuma@yahoo.com

Correspondencia:

Juanita Trejos-Suárez, Grupo de Inmunología Molecular –GYMOL, tercer piso, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Calle 12 Norte, Armenia, Colombia

Recibido: 13/08/2008; Aceptado: 10/05/2009

work in diverse areas of biomedical sciences. The studies have proposed diagnostic tests to increase the sensitivity and specificity and to find vaccine candidates, which are an opening way to new therapeutic expectations.

Key words: amebiasis, *Entamoeba histolytica*, virulence factors, Protozoa

Introducción

La amebiasis se define como la infección causada por *Entamoeba histolytica*, un parásito protozoo que puede vivir en el intestino grueso o invadir la mucosa intestinal, causando lesiones y diseminándose a diferentes órganos. En contraste, *Entamoeba dispar* es un protozoo entérico no patógeno, que es indistinguible microscópicamente de *E. histolytica* debido a sus similitudes morfológicas, pero genéticamente distinto, y que, al igual que *E. histolytica*, reside en el intestino grueso ⁽¹⁻³⁾.

Ambas especies poseen una gran similitud

en su origen genético, biología celular y afinidad por los huéspedes, y colonizan el intestino humano, pero sólo *E. histolytica* es capaz de producir enfermedad ⁽⁴⁾.

Este parásito tiene una distribución mundial y afecta predominantemente a individuos de nivel socioeconómico bajo, que viven en países en desarrollo. Su ciclo de vida es relativamente simple y consta de dos estadios: quiste y trofozoíto ⁽⁵⁾. La enfermedad es comúnmente producida por la ingestión de quistes maduros a partir del agua, de los alimentos o de las manos contaminadas con heces ⁽⁶⁾. Los trofozoítos móviles (ameba tetranucleada) se liberan de los quistes del intestino delgado, donde permanecen confinados en la luz intestinal (figura 1) ⁽⁷⁾.

E. histolytica se considera un patógeno potente debido a su actividad citotóxica y citolítica, causante de la amebiasis intestinal y extraintestinal ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Se calcula que 10% de la población mundial está infectada por el complejo *E. histolytica/E. dispar* y, según la Organización

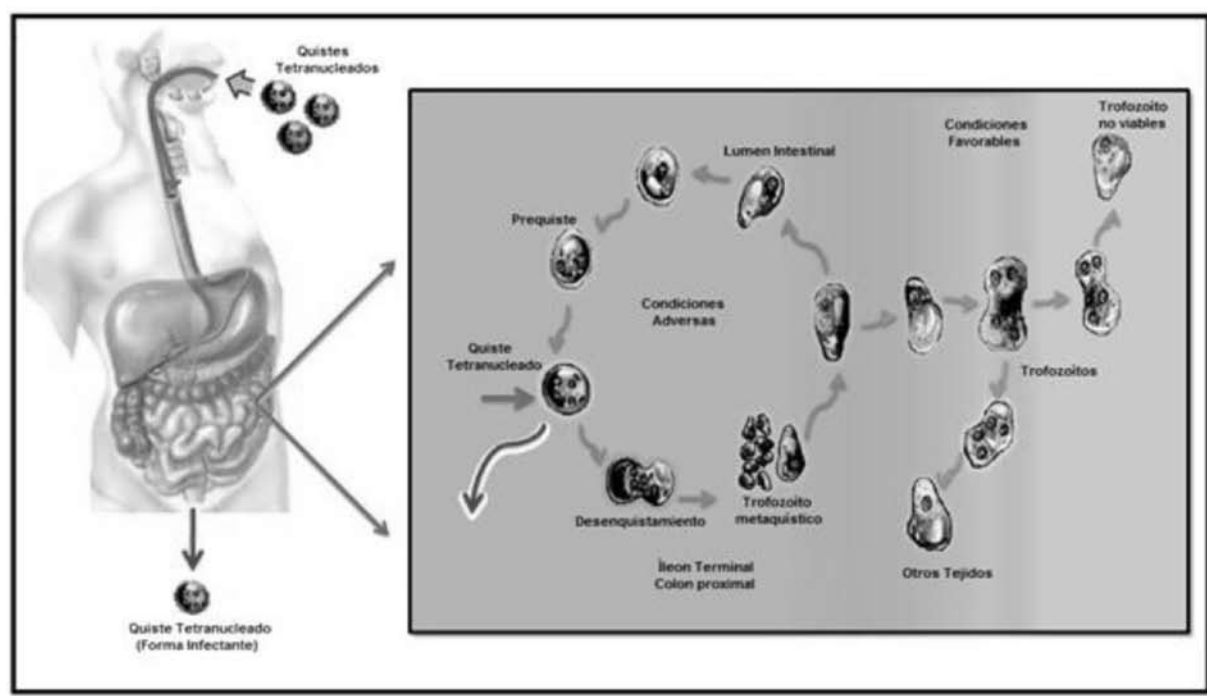


Figura 1. Ciclo de vida de *Entamoeba histolytica* (modificado) (8,9).

Mundial de la Salud (OMS), hay 500 millones de nuevas infecciones (amebiasis) por año y, aproximadamente, 70.000 a 100.000 muertes ⁽¹⁻³⁾.

Sin el tratamiento adecuado, esta enfermedad da lugar a complicaciones potencialmente fatales, como absceso hepático, absceso cerebral, peritonitis, amebiasis mediastino-pericárdica y amebiasis pleuropulmonar, lo que representa un problema de salud pública ⁽¹³⁾.

El espectro de manifestaciones clínicas de la amebiasis intestinal va desde pacientes asintomáticos hasta un cuadro grave de gran toxicidad sistémica que, incluso, puede ocasionar la muerte. En algunos pacientes, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la submucosa intestinal y producen una colitis sintomática (enfermedad intestinal), por lo que en el estudio anatomopatológico se observan necrosis y congestión vascular, o invaden los pequeños vasos de la submucosa y son llevados a través de la vena mesentérica superior al sistema porta del hígado, donde causan abscesos, mi-

croémbolos e infartos, y a través del torrente sanguíneo, a otros sistemas y dan lugar a la aparición de abscesos en el cerebro y los pulmones (enfermedad extraintestinal) ^(6,14). En el desarrollo de los cuadros serios de la infección, la capacidad de *E. histolytica* de invadir los tejidos juega un papel muy importante ⁽¹⁵⁾.

Factores de virulencia

La virulencia de *E. histolytica* es intrínseca y depende de la capacidad infecciosa (capacidad de colonización intestinal) y de la capacidad invasiva (capacidad de diseminarse y destruir tejidos del huésped) ^(6,16). *E. histolytica* se caracteriza por su extraordinaria capacidad para invadir y destruir los tejidos del huésped ⁽¹⁷⁾.

Desde 1975, se han descrito diferentes tipos de factores de virulencia, los cuales son utilizados por *E. histolytica* para invadir exitosamente el intestino grueso y los tejidos extraintestinales ⁽¹⁸⁾. Cada día es más claro el papel que cumplen

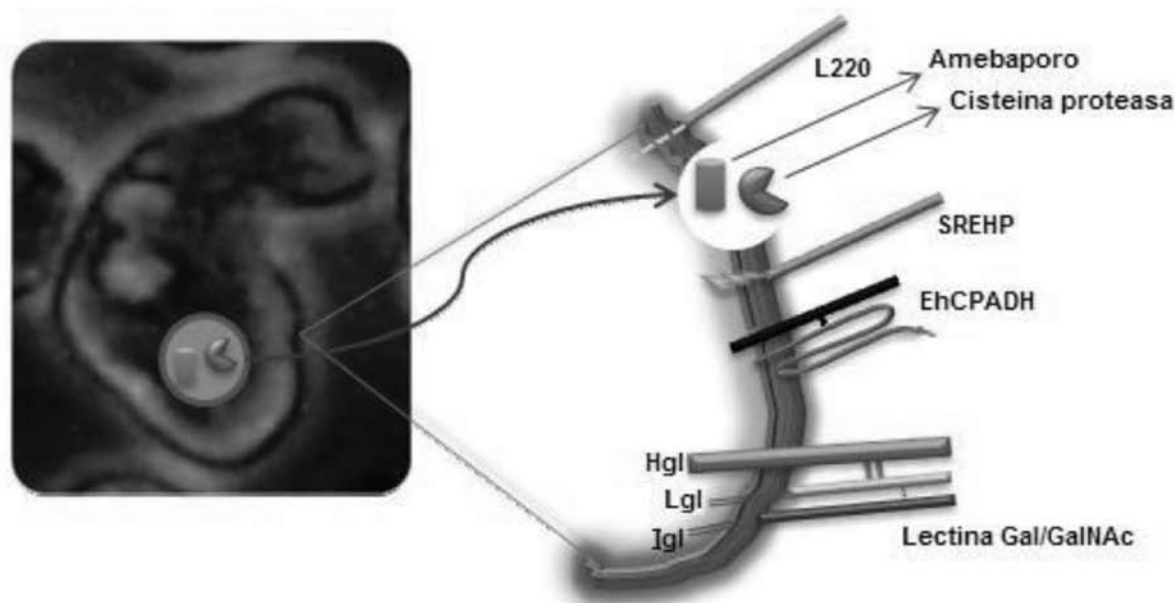


Figura 2. Proteínas expresadas/secretadas por el trofozoito de *E. histolytica* consideradas factores de virulencia (modificado de Laughlin). Las principales proteínas estudiadas a la fecha son: proteína de membrana de 220 kDa (L220), amebaporos, proteasas de cisteína, proteína rica en serina (SREHP), complejo heterodimérico adhesina/proteasa de cisteína (EhCPADH) y la lectina de adhesión lectina Gal/GalNAc ⁽¹⁹⁾.

estos factores y cómo los trofozoítos de *E. histolytica* invaden y lesionan los tejidos mediante una secuencia de eventos en los que participan múltiples factores relacionados tanto con el parásito como con el huésped (figura 2) ⁽⁶⁾.

La capacidad patógena de los trofozoítos de *E. histolytica* se ha atribuido en muchas ocasiones a la capacidad de este microorganismo para fagocitar, a su resistencia al sistema del complemento y a la expresión de adhesinas, proteasas de cisteínas, amebaporos (péptidos formadores de poros), collagenasas o fosfolipasas, o su actividad citotóxica ⁽¹⁸⁾.

Los trofozoítos han desarrollado un proceso de invasión muy elaborado, en el cual secretan y expresan proteínas, lo que les permite adherirse al epitelio, degradar la matriz extracelular y producir citólisis de las células epiteliales para penetrar dentro de la mucosa; además, fagocitan activamente bacterias y desechos de las células del huésped que les sirven de alimento ⁽¹⁷⁾.

Se han descrito tres pasos básicos en la patogénesis de la amebiasis, al observar la interacción in vitro de este protozoo con diferentes células diana: colonización, reducción/disrupción de la mucosa y citólisis ⁽²⁰⁾. Durante estos procesos, múltiples quimioatrayentes y citocinas proinflamatorias son liberadas por las células epiteliales, iniciando la respuesta inflamatoria aguda, la cual se ha visualizado en modelos animales y xenoinjertos intestinales humanos ⁽²¹⁾.

En el inicio de la invasión, el trofozoíto se enfrenta con la capa de mucina que recubre el epitelio del colon como el principal obstáculo para invadirlo, por lo que se han desarrollado sofisticados mecanismos para penetrarla ⁽²⁰⁾.

En la invasión de la mucosa intestinal, los trofozoítos de *E. histolytica* tienen que destruir una extensa capa de mucina con glucólisis, la cual cubre el epitelio intestinal (110 a 160 nm) ⁽²²⁾.

Para que los trofozoítos de *E. histolytica* logren acceder al epitelio por proteólisis de la mucina MUC2 (principal componente glucoproteico de la mucosa intestinal) ^(22,23) y ejerza su potencial patógeno sobre las células del huésped, es necesario que se establezca un contacto directo por medio de la interacción entre lectinas del parásito y las glucoproteínas presentes en la mucina del colon ^(11,16).

La adherencia de los trofozoítos a las células diana es un requisito para la colonización e invasión, y está mediada por varias moléculas ^(24,25). Esta adherencia se realiza gracias a la acción citolítica de las enzimas proteolíticas que el parásito posee, como proteasas y amebaporos ^(22,26). La extensión y profundidad de la acción citolítica determinan la aparición de úlceras de diversos tamaños, las cuales, generalmente, terminan en la perforación de la luz de la pared intestinal ^(11, 26, 27).

La muerte celular por invasión con *E. histolytica* depende del contacto; por lo tanto, la adherencia a las células del huésped es de importancia crítica en la patogénesis de la amebiasis intestinal y, también, en el desarrollo del absceso amebiano ^(11, 28).

Las cargas negativas de la mucosa ofrecen resistencia al trofozoíto. Sin embargo, la lectina Gal/GalNAc es un importante factor de virulencia que media la adherencia al epitelio intestinal ^(19, 20), ya que se unen los residuos expuestos terminal de la Gal-GalNAc con las glucoproteínas de la mucosa intestinal, contrarrestando esta resistencia, además de los procesos de secreción y difusión que presenta hacia la vecindad de la ameba ^(29, 30) y los efectos de citólisis en las células diana. Sin embargo, esta molécula también se ha encontrado en *E. dispar* ⁽¹⁸⁾.

La citólisis dependiente del contacto ocasiona el aumento intracelular de Ca^{2+} e induce la

apoptosis; además, la lectina Gal/GalNAc es la responsable de la citotoxicidad directa que causa en los hepatocitos, reflejado in vitro por los cambios morfológicos (vacuolización) y la presencia de núcleos picnóticos típicos del fenómeno apoptótico, lo que demuestra que tiene una participación mayor en la patogénesis del absceso hepático de la que se creía ⁽²⁵⁾.

La lectina es una molécula central en el proceso de colonización, enquistamiento e invasión de *E. histolytica*. Se ha demostrado que las células de los mamíferos que no expresan residuos de galactosa o N-acetil-D-galactosamina, son resistentes a la muerte por *E. histolytica* y que una inhibición de lectina torna a la ameba incapaz de adherir y de causar citólisis de las células del huésped ⁽³¹⁾. Esta lectina es una glucoproteína multimérica de 260 kDa que reconoce residuos expuestos de galactosa/N-acetil-D-galactosamina en las glucoproteínas de la membrana de la célula diana ^(18,19,29,30).

La lectina Gal/GalNAc consta de un heterodímero compuesto por la subunidad pesada (Hgl) de 170 kDa, disulfito ligado a un glucosilfosfatidilinositol (GPI), que está codificada por 5 genes; el dominio citoplasmático reconoce específicamente la galactosa/N-acetil-D-galactosamina y su secuencia presenta homología con las integrinas 2 y 7 ⁽¹⁹⁾. También se ha sugerido que la señalización de este dominio puede controlar la actividad adhesiva extracelular de la lectina amebiana y propone un papel importante de la lectina en la virulencia ⁽³⁰⁾. A este complejo se encuentra ligada por puentes disulfuro la subunidad liviana (Lgl) de 31 o 35 kDa. Hgl-Lgl se encuentra, a su vez, ligado a la subunidad intermedia (Igl) de 150 kDa por uniones no covalentes ⁽¹⁹⁾.

La subunidad liviana de la lectina contribuye a la regulación de la adherencia y a la señalización de eventos asociados con la virulencia ⁽¹⁹⁾.

³⁰⁾. Cada subunidad de la lectina está representada por múltiples genes dentro del genoma de *E. histolytica* ⁽³²⁾. Además, se han realizado estudios que demuestran la existencia de una subunidad de 37 kDa que puede servir como receptor de la fibronectina ^(30,33,34).

Esta proteína polimérica tiene un papel principal, no sólo en la adhesión, sino también en la señal de transducción y en la evasión del sistema del complemento del huésped ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, como mecanismo de defensa del huésped, la mucina del intestino puede inhibir la acción de la lectina Gal/GalNAc, a lo que *E. histolytica* responde con la secreción de diferentes carbohidratos, como la glucosidasa, manosidasa, galactosidasa, fucosidasa, xilosidasa, glucoronidasa y N-acetil-D-galactosaminidasa, para generar la alteración de la mucosa y aumentar su afinidad por las proteasas y otras sustancias que la ameba secreta ^(20, 25).

Debido a un parecido estructural con CD59, el cual se une al componente C9 del complemento, se presenta reactividad antigénica cruzada, inhibiendo el complejo de ataque a membrana, del sistema del complemento, función propuesta para esta molécula CD59 ⁽²⁰⁾. La lectina es, por lo tanto, una proteína multifuncional cuya actividad es crucial para la evasión de la respuesta inmune del huésped y la citotoxicidad de la ameba ⁽¹¹⁾.

La segunda molécula de adherencia más estudiada de este protozoo, se denomina adhesina EhADH112. Esta molécula de 75 kDa se encuentra en el complejo inmunogénico EhCPADH, complejo de proteínas heterodiméricas que tiene un peso molecular de 124,6 kDa, está codificado por dos genes diferentes que se encuentran separados por 188 pb ⁽³⁵⁾ y se halla localizado en la membrana plasmática y en las vacuolas citoplasmáticas ⁽³⁶⁾.

La adhesina EhADH112 es una glucoproteína que, además, está involucrada directamente en la ingestión de las células diana por los trofozoítos. Por esto se considera que es una fagositina (proteína involucrada en la fagocitosis) ⁽³⁵⁾.

El complejo EhCPADH está involucrado en la adhesión, el efecto citopático y, por la EhADH112, en la fagocitosis, y a su vez, comprende, además de la adhesina, a otro polipéptido, la proteasa de cisteína EhCP112 (49 kDa) ⁽³⁶⁾. El complejo está unido potentemente por enlaces covalentes o fuerzas electroestáticas ⁽³⁵⁾ y no se separa ni durante la fagocitosis, ni durante el efecto citopático ⁽³⁶⁾.

Además de estas moléculas de adhesión, se encuentran dos proteínas altamente inmunogénicas, las cuales han sido fuente de estudio como candidatos para vacunas. Estas son la proteína de membrana de 220 kDa (L220) y la proteína rica en serina (SREHP).

La L220 tiene actividad de lectina, aglutina eritrocitos humanos y se ha demostrado que es clave en la eritrofagocitosis característica de *E. histolytica*. Además, en estudios realizados en modelos de ratón, se encontró que posee la capacidad de suprimir o activar la proliferación de linfocitos T, esenciales para la respuesta inmune contra este parásito ^(19,37,38).

Amebaporos

La lisis tisular, en la que participan, además, los mecanismos de defensa del huésped, ocurre gracias a que la ameba contiene enzimas, las llamadas "formadoras de poros", que son enzimas proteolíticas (colagenasas y proteasas) que facilitan la invasión de los tejidos, permeabilizan la membrana y se insertan en la bicapa lipídica de la membrana de la célula diana por la unión con fosfolípidos aniónicos a bajo pH; allí forma oligómeros, proceso mediado por la interacción péptido-péptido, y se

expanden lateralmente, dando lugar a una molécula de mayor tamaño. Esto ocasiona la degradación del colágeno y los oligosacáridos de la matriz celular, formándose canales por los que se difunden el agua, los iones (salida de Na⁺ y K⁺ y entrada de Ca²⁺) y otras pequeñas moléculas; en consecuencia, el medio celular interno cambia y se produce la lisis celular por choque osmótico ^(6,12,39).

Estas proteínas solubles, denominadas amebaporos, son uno de los mayores factores patógenos de la *E. histolytica*, cuya función primaria es eliminar las bacterias ingeridas dentro de las vacuolas digestivas ⁽⁴⁰⁾ y pueden inducir la necrosis de células epiteliales y leucocitos durante la invasión del parásito ⁽²²⁾.

Los amebaporos pertenecen a la familia SAPLIP (saposin-like proteins), la cual se caracteriza por tener un motivo conservado de residuos de seis cisteínas unidas por tres puentes de disulfuro ⁽⁴⁰⁾.

Los amebaporos comprenden tres isoformas, amebaporo A, amebaporo B y amebaporo C, las cuales son integradas por 77 aminoácidos y producidas en una proporción de 35:10:1. Estas proteínas muestran, además, una identidad en sus secuencias de aminoácidos de 35% a 57% ^(6,12,41).

Los estudios han demostrado que la muerte celular de los tejidos del huésped en la amebiasis invasiva ocurre inicialmente por necrosis lítica mediada por los amebaporos localizados en los gránulos citoplasmáticos, secretados por la ameba después del contacto. Los amebaporos son capaces de insertarse en la membrana de las células del huésped y de formar poros en esas membranas ⁽³⁹⁾. Ésta es una acción similar a la de las perforinas de los gránulos de los linfocitos T citotóxicos y los gránulos de las células asesinas naturales, así como a

los mecanismos de acción de la saponina y de la proteína B del surfactante B ^(39,41).

Se ha postulado que los trofozoítos de *E. histolytica* son resistentes a la actividad del amebaporo, por cuanto su membrana celular posee fosfolípidos neutros que impiden la unión de los polipéptidos ⁽³⁹⁾. En *E. dispar* se ha demostrado la presencia de amebaporo A y B en menor concentración y con menor actividad biológica, lo que se cree tiene un impacto en la carencia de capacidad patógena de esta especie ⁽⁴²⁾.

Durante la realización del proyecto genoma de *E. histolytica*, se encontró que existía homología entre las secuencias de los amebaporos y la hemolisina III, lo cual sugiere que, además de los amebaporos, las hemolisinas pueden tener un papel importante en la lisis de las células del huésped ⁽⁴³⁾.

La fosfolipasa A de la membrana de *E. histolytica* participa en la lisis de leucocitos en las áreas donde está teniendo lugar la invasión. Esta enzima es dependiente de la presencia de iones de Ca^{2+} y, al hidrolizar los fosfolípidos de la membrana plasmática de las células del huésped con las que interactúa, genera productos muy tóxicos para las mismas. Se ha observado que la actividad de la fosfolipasa A se incrementa en presencia de los amebaporos, ya que éstos harían más accesibles los fosfolípidos de las membranas de las células diana ⁽⁶⁾, por lo que se podría concluir que esta fosfolipasa A hace parte del complejo ataque de *E. histolytica* al hospedero.

Proteasas de cisteína

Las proteasas de cisteína son enzimas proteolíticas secretadas por la ameba dentro de su microambiente. También, son factores importantes de virulencia en la patogénesis causada por *E. histolytica* ⁽³¹⁾ y se consideran esenciales en la habilidad de este parásito para destruir

los tejidos humanos, pues degradan distintos componentes de la matriz extracelular (fibronectina, laminina y colágeno, entre otros) ^(18,31) y separan las células, facilitando la invasión.

Las proteasas de cisteína se consideran como uno de los ejes centrales de las interacciones de la *E. histolytica* con la respuesta inmune y no inmune del huésped. Están involucradas en la evasión de la respuesta inmune debido a que degradan inmunoglobulinas, como IgA e IgG, componentes de la respuesta humoral inmune, y también degradan la proteína precursora pro-IL-18, responsable de la maduración de la citocina IL-18, clave en los procesos proinflamatorios y una importante mediadora de la respuesta Th1; además, inducen la activación de macrófagos y la secreción del IFN γ , eventos primordiales en el ataque contra los trofozoítos ⁽⁴⁴⁾.

Como las proteasas de cisteína también están involucradas en el reclutamiento de células inflamatorias para la respuesta local a la invasión, activan el complemento por la vía alterna, por escisión directa de la cadena alfa del C3, pero degradan el C3a y C5a, anafilotoxinas generadas por la activación de la cascada del complemento ⁽³¹⁾.

Se ha determinado que estas proteinasas presentan, además de lo anterior, una actividad ICE (enzima convertidora de IL-1B), lo cual sugiere que ésta es la responsable de que estas proteínas puedan activar la cascada de las caspasas dentro de los hepatocitos e inducir la apoptosis ⁽⁴⁵⁾. Por todo esto, se puede concluir que juegan un papel importante en la destrucción celular del huésped.

El proyecto del genoma de *E. histolytica* reveló que, aproximadamente, 40 genes codifican para proteasas de cisteína, pero sólo una minoría (8 genes) expresan las proteasas de cisteínas in vitro ^(45,47). Se han descrito 20 ge-

nes diferentes (EhCP1 – EhCP19, EhCP112) y tres de ellos han presentado altos niveles de expresión para sus respectivas enzimas; éstas son la EhCP1 (27-35 kDa), la EhCP2 (35 kDa) y la EhCP5 (29 kDa). Estas enzimas son las responsables de, al menos, 90% de la actividad total de las proteasas de cisteína halladas en este protozoario ^(44,47,48).

De estas proteasas, las EhCP1, EhCP2 y EhCP5 están localizadas dentro de las vacuolas digestivas, pero, además, las EhCP5 y EhCP112 están presentes en la superficie del trofozoíto. Sin embargo, la alta concentración de EhCP5 aumenta su papel en la virulencia, ya que se ha demostrado que rompe la capa de mucina en su dominio carboxi-terminal, lo cual favorece la invasión. La expresión exagerada de los genes para EhCP1 o EhCP2 incrementa la actividad de la enzima correspondiente, mientras que la del gen para la EhCP5 aumenta la actividad de las tres enzimas, lo cual es consistente con la conversión enzimática de la EhCP5 ^(48, 49).

La actividad de las proteasas de cisteína aumenta por asociación con *Escherichia coli*. Esto, acompañado con el incremento de la expresión de los genes para la EhCP5 y la EhCP2, acentúa la capacidad citotóxica de la ameba ⁽⁴⁸⁾.

Las investigaciones en modelos animales han demostrado que la actividad de la trans-epoxi-succinil-L-leucil-amido (4-guanidina) butano o E-64 como inhibidor de la actividad de las proteasas de cisteína, reduce la formación de abscesos en el hígado ⁽⁴⁹⁾.

En modelos de ratón se ha encontrado que EhCP5 juega un papel crucial en la producción de la inflamación para la formación de abscesos hepáticos, lo que corrobora su papel en la capacidad patógena de *E. histolytica* ⁽⁴⁹⁾.

En *E. dispar* se ha demostrado la presencia de proteasas de cisteína en menor concen-

tración y con menor actividad biológica, lo que se cree tiene un impacto en la carencia de capacidad patógena de esta especie ⁽⁴⁴⁾. Por esto, es de gran importancia para su falta de virulencia que, a pesar de su cercanía con *E. histolytica*, no se expresan la CP1 ⁽⁴⁹⁾ ni la CP5 ⁽⁴⁷⁾. En el caso de la CP5, su gen se encuentra conservado, pero genéticamente está muy degenerado: presenta diferencias hasta de 20% entre los dos genes, lo que se representa en numerosos cambios en nucleótidos, inserciones y deleciones, que resultan en múltiples codones de parada dentro del marco de lectura del gen y destruyen su funcionalidad. Se cree que estas diferencias empezaron coincidentalmente cuando los dos microorganismos empezaron a divergir desde el ancestro común. Sin embargo, la degeneración de este gen no se extendió a genes adyacentes ^(17,47).

Fagocitosis

La fagocitosis es un proceso activo en *E. histolytica* que durante mucho tiempo se ha considerado un indicador de virulencia (eritrofagocitosis) para diferenciar microscópicamente *E. histolytica* de *E. dispar*, ya que en esta última no se presenta ⁽⁵⁰⁾.

Este proceso involucra la polimerización de la actina por un gran número de preoteínas y contribuye al daño que realiza en el tejido este parásito ⁽⁴⁶⁾.

En múltiples organismos, la fagocitosis es el paso final en la vía de la apoptosis y sirve para limitar la inflamación, previniendo el derrame al medio del contenido intracelular tóxico de las células muertas. En *E. histolytica*, la ingestión de células muertas podría limitar igualmente la respuesta inflamatoria del huésped y permitir que este protozoo establezca una infección persistente ⁽⁵⁰⁾.

Conclusión

E. histolytica es un protozoo entérico; su trofozoito se considera una de las más importantes células citotóxicas y citolíticas no inmune conocidas hasta el momento. Este parásito cumple un proceso de invasión muy elaborado, en el cual se secretan y expresan proteínas que le permiten adherirse al epitelio, degradar la matriz extracelular y causar citólisis de las células epiteliales para penetrar dentro de la mucosa,

En este proceso intervienen diferentes moléculas en la patogénesis de la amebiasis dentro

y fuera del intestino (tabla 1).

El entendimiento de las características de estos eventos que intervienen en este complejo proceso de invasión, ha generado múltiples estudios en diferentes áreas de la biología y la medicina. Se han propuesto candidatos para vacunas y métodos diagnósticos cada vez más sensibles y específicos, y se abren nuevas expectativas terapéuticas a raíz de estos estudios que, a su vez, generan nuevas propuestas de investigaciones.

Moléculas de Adhesión
<ul style="list-style-type: none">• Lectina Gal/GaINAc<ul style="list-style-type: none">• Unión al epitelio intestinal• Efectos de citólisis y citotoxicidad• Inhibición del complejo ataque a membrana• EhADH112 (Complejo EhCPADH)<ul style="list-style-type: none">• Unión a células diana• Fagocitosis• Proteína de membrana L220<ul style="list-style-type: none">• Lectina• Aglutinina → Eritrofagocitosis• Regulador de la proliferación de LT• Proteína rica en serina (SREHP)<ul style="list-style-type: none">• Unión al epitelio intestinal• Potente inmunógeno
Proteínas formadoras de poros
<ul style="list-style-type: none">• Amebaporo A, B y C<ul style="list-style-type: none">• Enzima proteolítica• Asesina las bacterias fagocitadas por el trofozoito• Induce la necrosis de células epiteliales y leucocitos• Hemolisina III<ul style="list-style-type: none">• Lisis de células del hospedero• Fosfolipasa A<ul style="list-style-type: none">• Lisis de leucocitos
Enzimas proteolíticas
<ul style="list-style-type: none">• Cisteínas Proteasas<ul style="list-style-type: none">• Degradación de IgA e IgG• Degradación de la proteína precursora pro-IL-18• Degradación del C3a y C5a• Actividad ICE → Inducción de la apoptosis

Tabla 1. Principales funciones de las proteínas secretadas/excretadas por los trofozoitos de *Entamoeba histolytica* y consideradas factores de virulencia⁽⁶⁾

Referencias

1. WHO/PAHO/UNESCO. A consultation with experts on amoebiasis. México. *Epidem Bull PAHO*. 1997;18:13-4.
2. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 3ª edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB; 1998. p. 46.
3. Gallego ML, Gómez-Marín JE, Torres E, Lora F. Prevalencia de *Entamoeba histolytica* en asentamientos temporales post-terremoto de la ciudad de Armenia. *Infectio*. 2003;7:190-4.
4. Horstmann RD, Leippe M, Tannich E. Recent progress in the molecular biology of *Entamoeba histolytica*. *Trop Med Parasitol*. 1992;43:213-8.
5. Kaur U, Sharma AK, Sharma M, Vohra H. Distribution of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin-specific antibody response in an endemic area Scandinavian. *J Immunol*. 2004;60:524-8.
6. Fonte-Galindo L. Amebiasis: enfoques actuales sobre su diagnóstico, tratamiento y control. La Habana: Editorial Elfos Scientae; 2000.
7. Haque R, Houston CD, Hughes M, Houpt E, Petri Jr WA. Amebiasis: Current concepts. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-73.
8. Universidad Nacional Autónoma de México. Parasitosis Intestinales (primera parte). En: *Infectología*, curso monográfico. Tema XXX Especialidad: Medicina Interna. Programa de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General (ADAMED). Fecha de consulta: 9 de octubre de 2006. Disponible en: <http://mdmx.consalud.com/adamed/XXX/introduccion.asp?id=>.
9. Palomino MA. Fisiología. La ciencia en tu escuela. Fecha de consulta: 13 de noviembre de 2007. Disponible en: <http://201.116.18.153/laciencia/biologia/images/bgf3.jpg>
10. Stanley SL. Amoebiasis. *Lancet*. 2003;361:1025-34.
11. McCoy JJ, Mann BJ, Petri Jr WA. Adherence and cytotoxicity of *Entamoeba histolytica* or how lectins let parasites stick around. *Infect Immun*. 1994;62:3045-50.
12. Leippe M. Amoebapores. *Parasitol Today*. 1997;13:178-83.
13. Mora L, García A, De Donato M. Prevalencia del complejo *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* en pacientes con síntomas gastrointestinales de diarrea procedentes de Cumaná, Estado Sucre. Km. 2005;33:36-45.
14. Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal. Manual de manejo de enfermedades parasitarias prioritarias en Honduras / Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal. 1ª edición. Organización Panamericana de la Salud. 2005. p. 1-7.
15. Marion-Roussel H. *Entamoeba histolytica*. En: *Parasitosis*. Programa de actualización continua para infectología. Pac Infecto-1 A5. Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2007. Disponible en: http://www.drscope.com/pac/infecto-1/a5/in1a5_p25.htm
16. Gitler C, Mirelman D. Factors contributing to the pathogenic behavior of *Entamoeba histolytica*. *Annu Rev Microbiol*. 1986;40:237-61.
17. Willhoeft U, Hamann L, Tannich E. A DNA Sequence corresponding to the gene encoding cysteine proteinase 5 in *Entamoeba histolytica* is present and positionally conserved but highly degenerated in *Entamoeba dispar*. *Infect Immun*. 1999;67:5925-9.
18. Espinosa-Cantellano ME, Martínez-Palomo AM. Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:318-31.
19. Laughlin RC, Temesvari LA. Cellular and molecular mechanisms that underlie *Entamoeba histolytica* pathogenesis: prospects for intervention. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7:1-19.
20. Gómez-Trejo JC, Cortés JA, Cuervo-Maldonado SI, López-Páez MC. Amebiasis intestinal. *Infectio*. 2007;11:36-45.
21. Que X, Kim SH, Sajid M, Eckmann L, Dinarello CA, McKeown JH, et al. A surface amebic cysteine proteinase inactivates interleukin-18. *Infect Immun*. 2003;71:1274-80.
22. García-Zepeda EA, Rojas-López A, Esquivel-Velázquez M, Ostoa-Saloma P. Regulation of the inflammatory immune response by the cytokine/chemokine network in amoebiasis. *Parasite Immunol*. 2007;29:679-84.
23. Moncada D, Keller K, Chadee K. *Entamoeba histolytica* cysteine proteinases disrupt the polymeric structure of colonic mucin and alter its protective function. *Infect Immun*. 2003;71:838-44.
24. Avalos C, Albarrán J, Cruz-Vera J. *Entamoeba histolytica*: caracterización del factor transcripcional Ap-1 y su relación con la degradación de la matriz extracelular. En: *Memorias del XIV Congreso de Bioenergética y Biomembranas*. Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C. Oaxaca, 2005.
25. Pacheco-Yépez J, Rondán-Zárate A, Shibayama M, Tsutsumi V, Campos-Rodríguez R. Daño a los hepatocitos por lectina inhibible por D-galactosa/N-acetil D-galactosamina de *Entamoeba histolytica*. *Revista del Centro de Investigación (México)* 2006;7:13-32.
26. Almeida-Motta MEF, Pontes da Silva GA. Parasites induced diarrheas. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2002;2:117-27.
27. Náquira C. Amebiosis. *Rev Gastroenterol Perú*. 1997;17(supl.1):92-7.
28. Horga MA, Naparst TR, Dhawan VK. Amebiasis. In: *eMedicine Specialties, Pediatrics, Parasitology*. 2006. Available in: <http://www.emedicine.com/ped/topic80.htm> Access: October

29. Pérez-Arellano JL, Muro-Álvarez A, Hernández-Cabrera M, Martín-Sánchez AM. Amebosis. Revisión y actualizaciones: enfermedades infecciosas. *Medicine*. 2002;8:3731-41.
30. Tachibana H, Cheng XJ, Masuda G, Horiki N, Takeuchi T. Evaluation of recombinant fragments of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin intermediate subunit for serodiagnosis of amebiasis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1069-74.
31. Vieira RMR. Amebíase e outras parasitoses intestinais no município de São João do Piauí, PI-Brasil. [Tese – Mestrado]. Universidade Federal Fluminense. Niterói, UFF; 2004
32. Frederick JR, Petri WA Jr. Roles for the galactose-/N-acetyl-galactosamine-binding lectin of *Entamoeba* in parasite virulence and differentiation. *Glycobiology*. 2005;15:53R-59R.
33. Talamás-Rohana P, Meza I. Interaction between pathogenic amebas and fibronectin: substrate degradation and changes in cytoskeleton organization. *J Cell Biol*. 1998;106:1787-94.
34. Meza I. Extracellular matrix induced signaling in *Entamoeba histolytica*: its role in invasiveness. *Parasitol Today*. 2000;16:23-8.
35. García-Rivera G, Rodríguez MA, Ocadiz R, Martínez-López MC, Arroyo R, González-Robles A, et al. *Entamoeba histolytica*: a novel cysteine protease and an adhesin from the 112 kDa surface protein. *Mol Microb*. 1999;33:556-68.
36. Azuara-Liceaga E, Flores-Soto E, López-Camarillo C, Orozco E. *Entamoeba histolytica*: structural and functional analysis of the E. histolytica ADH112 gene promoter. *Exp Parasitol*. 2005;110:280-5.
37. Rosales-Encina JL, Meza I, López-de-León A, Talamás-Rohana P, Rojkind M. Isolation of a 220 kilodalton protein with lectin properties from a virulent strain of *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis*. 1987;156:790-7.
38. Talamás-Rohana P, Schlie-Guzmán MA, Hernández-Ramírez VI, Rosales-Encina JL. T-cell suppression and selective in vivo activation of TH2 subpopulation by the *Entamoeba histolytica* 220-kilodalton lectin. *Infect Immun*. 1995;63:3953-8.
39. Reyes L, León R. Diferenciación de *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* y los nuevos hallazgos en la patogénesis de la amebiasis intestinal. *Rev Costarric cienc Méd*. 2002;23:161-73.
40. Winkelmann J, Leippe M, Bruhn H. A novel saposin-like protein of *Entamoeba histolytica* with membrane-fusogenic activity. *Mol Biochem Parasitol*. 2006;147:85-94.
41. Hecht O, van Nuland NA, Schleinkofer K, Dingley AJ, Bruhn H, Leippe M, et al. Solution structure of the pore-forming protein of *Entamoeba histolytica*. *J Biol Chem*. 2004;279:17834-41.
42. Nickel R, Ott C, Dandekar T, Leippe M. Pore-forming peptides of *Entamoeba dispar*. Similarity and divergence to amoebapores in structure, expression and activity. *Eur J Biochem*. 1999;265:1002-07.
43. Loftus B, Anderson I, Davies R, Cecilia U, Alsmark M, Samuelson J, et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica*. *Nature*. 2005;433:865-8.
44. Que X, Reed SL. Cysteine proteinases and the pathogenesis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:196-206.
45. Zhang Z, Wang L, Seydel KB, Li E, Ankri S, Mirelman D, et al. *Entamoeba histolytica* cysteine proteinases with interleukin-1 beta converting enzyme (ICE) activity cause intestinal inflammation and tissue damage in amoebiasis. *Mol Microbiol*. 2000;37:542-8.
46. Hirata KK, Que X, Melendez-Lopez SG, Debnath A, Myers S, Herdman DS, et al. A phagocytosis mutant of *Entamoeba histolytica* is less virulent due to deficient proteinase expression and release. *Exp Parasitol*. 2007;115:192-9.
47. Bruchhaus I, Loftus BJ, Hall N, Tannich E. The intestinal protozoan parasite *Entamoeba histolytica* contains 20 cysteine protease genes, of which only a small subset is expressed during in vitro cultivation. *Eukaryotic Cell*. 2003;2:501-9.
48. Singh D, Naik SR, Naik S. Role of cysteine proteinase of *Entamoeba histolytica* in target cell death. *Parasitology*. 2004;129:127-35.
49. Tillack M, Nowak N, Lotter H, Bracha R, Mirelman D, Tannich E, et al. Increased expression of the major cysteine proteinases by stable episomal transfection underlines the important role of EhCP5 for the pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol*. 2006;149:58-64.
50. Huston CD, Boettner DR, Miller-Sims V, Petri WA Jr. Apoptotic killing and phagocytosis of host cells by the parasite *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun*. 2003;71:9.